模型引导下免疫检查点抑制剂的研发

郑冠濠[1,2]，王琛瑀[2]，焦正[2*]

(1. 南方医科大学深圳医院，广东深圳，518000

2. 上海交通大学附属胸科医院，上海胸科医院，上海，200030)

摘要：

免疫检查点抑制剂类药物作为一种新型的抗肿瘤治疗手段，以其对多种肿瘤卓越的疗效及良好的安全性得到广泛认可。基于定量药理学的发展应运而生的模型引导的药物研发（Model-informed Drug Development, MIDD），能加速新药临床试验的进程，提高新药研究过程中决策的正确率，尤其是对研发难度较大而需求甚广的免疫检查点抑制剂类新药取得了成功。本文主要以帕博利珠单抗为例，阐述 MIDD 方法在免疫检查点抑制剂研发过程中的具体应用，包括研发早期有效给药方案的拟定，研发晚期评估临床疗效和验证给药方案的可行性，再至上市后给药方案的再评估及变更，为 MIDD 指导抗肿瘤新药的研发提供参考。

关键词：模型引导的药物研发；建模和模拟；定量药理学；免疫检查点抑制剂；帕博利珠单抗。

*通讯作者 Tel/Fax：+86-13611881161，Email：jiaozhen@online.sh.cn

基金项目：吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金

项目编号：320.6750.2020-10-103

课题名称：基于受体结合理论的 PD-1 抑制剂量效关系的构建及临床应用

Model-informed Drug Development for Immune Checkpoint Inhibitors

ZHENG Guan-hao[1,2], WANG Chen-yu[2], JIAO Zheng[2*]

Authors' information:

1: Shenzhen Hospital, Southern Medical University, Shenzhen, China, 518000.

2: Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China, 200030.

Abstract:

With the deepening of awareness about cancer treatment recently, immune checkpoint inhibitors are accepted widely as one of novel fundamental remedies for various malignancies with its excellent effectiveness and safety. Based upon the soaring development of pharmacometrics, Model-informed Drug Development (MIDD) emerges subsequently to accelerate the process of clinical research for new drugs and improve accuracy of crucial decision-making in new drug research, especially for immune checkpoint inhibitors with high investigating attrition and time-consuming research procedure. As a typical illustration, the research process of pembrolizumab is elaborated in this review to describe the application of MIDD, which provides reference for developing other new antitumor drugs.

Key words: model-informed drug development; modeling and simulation; pharmacometrics; immune checkpoint inhibitors; pembrolizumab.

* Corresponding author:

Tel/Fax: +86-13611881161

E-mail: jiaozhen@online.sh.cn;

免疫检查点抑制剂（Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs）是一种备受关注的肿瘤免疫治疗手段。ICIs 通过抑制免疫检查点的活性，阻断免疫抑制通路，解除机体免疫耐受状态并增强机体自身对肿瘤细胞的识别与清除能力，发挥强大抗肿瘤效应，从而显著改善癌症患者的治疗效果和生活质量[1]。鉴于 ICIs 广阔的临床应用前景，ICIs 新药研发迅速成为了抗肿瘤治疗领域的研究热点[2]。而模型引导的药物研发（model informed drug development, MIDD）作为一种先进的药物研发方法，以药动学-药效学-疾病进程的建模和模拟（modeling and simulation, M&S）为基础，在新药研发各阶段均能起到指导性作用[3]。在 ICIs 新药研发过程中采用模型引导的药物研发方法，能有效降低研发成本，提升研发效率，从而使 ICIs 能更好地应用于肿瘤患者的临床治疗。本文根据文献报道，对模型引导的 ICIs 新药研发进行综述，旨在为抗肿瘤新药的研发提供借鉴。

1. 免疫检查点抑制剂

自 2011 年首个 CTLA-4 抑制剂伊匹单抗在美国获批上市后，以程序性死亡受体 1（programmed cell death protein 1, PD-1）抑制剂和程序性死亡受体-配体 1（programmed cell death-Ligand 1, PD-L1）抑制剂为主的 7 个 ICIs 相继获得美国食品与药品监督管理局 (Food & Drug Administration , FDA)的批准并在临床上广泛使用[4]。近年来，ICIs 在黑色素瘤、非小细胞肺癌、泌尿道上皮細胞癌等癌症的治疗中展示出强大的抗肿瘤活性，并相继获得 FDA 的批准以用于临床治疗[5-7]，成为一类作用机制新颖、对恶性肿瘤疗效显著且发展前景方兴未艾的药物，为化疗或靶向治疗失败的肿瘤患者带来了新的希望。

尽管基于 ICIs 的肿瘤免疫疗法发展迅猛，且肿瘤患者对 ICIs 有着巨大且迫

切的需求，但 ICIs 的新药研发过程颇具挑战性。首先，与小分子化疗药物相比，ICIs 作为抗肿瘤治疗性单克隆抗体，具有独特的药动学/药效学（Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, PK/PD）特征。传统的新药研发方法及毒性评估试验无法完全适用于 ICIs, 亟需新的药物研发模式来指导 ICIs 研发过程、各阶段临床试验的设计等，满足 ICIs 的研发需求[8]。其次，多个 ICIs 新药在研发过程中获得 FDA 的加速审批资格[9]，使该类药物的研发时间显著缩短，且更侧重于早期的临床试验[10]。有鉴于此，相比研发效率相对较低且以经验性临床试验为主导的传统药物研发流程，基于药动学-药效学-疾病进程的建模和模拟的新药研发模式，愈发受到研究人员的重视与青睐[3, 11, 12]。

2. 模型引导的药物研发

建模和模拟技术的出现可追溯至上世纪九十年代，已在新药研发领域中屡见不鲜[13-15]，而“模型引导的药物研发”概念的提出则是近十年中逐渐形成的，是新药研发领域划时代的进步。其本质是以数学建模和模拟及统计分析为基础，通过构建相应的模型，对大量临床前及临床试验数据进行定量描述、分析，以预测药物在体内的药动学、药效学行为，并对其中信息的不确定性进行量化，从而为新药开发和药物治疗提供合理决策依据[16]。自 20 世纪 60 年代末 Sheiner 和 Jelliffe 首次提出应用数学模型开展个体化用药的概念以来[17, 18]，随着定量药理学理论的发展以及在新药研发中的广泛应用，MIDD[11]的概念应运而生。

MIDD 的核心要素是通过建模和模拟，整合临床前及临床试验数据、分析药物-疾病-人体三者的关系，以加速新药研发的进程，提高新药研究过程中的重大决策的正确率，指导整个新药开发进程的开展[3]。基于不同的建模和模拟技术和

应用场景，MIDD 常用的模型种类包括但不限于：群体药代动力学（Population pharmacokinetics, PopPK）模型、药动学/药效学（PK/PD）模型、暴露-效应模型、基于生理的药代动力学模型、疾病进展模型、基于模型的荟萃分析等[3]。

MIDD 作为一种先进的药物研发方法，遵循“学习-确认循环”（Learn and Confirm Cycle）[19]的研发模式：通过已有信息构建模型，并进行预测，随后通过开展真实研究所获得的数据，进一步验证模型分析结果的准确性。在此过程中可不断优化、更新和完善模型，并贯穿于新药研发的每个阶段。与传统模式相比，MIDD 在指导药物研发、上市以及药物的全生命周期管理中均发挥了重要的作用。

鉴于国内对 MIDD 方法应用尚处于起步阶段，为规范和引导 MIDD 相关方法的合理使用，提高药物研发效率，2020 年 8 月，我国首个有关 MIDD 的技术指导文件——《模型引导的药物研发技术指导原则（征求意见稿）》，由国家药品监督管理局药品审评中心起草发布[20]。该指导原则通过借鉴国内外相关文献资料，详细阐述 MIDD 的一般性考虑和原则性要求，重点强调 MIDD 对新药研发过程和决策的指导意义。在新药研发过程中，MIDD 依靠建模和模拟技术，通过精准的定量试验设计以加速临床试验流程和改进新药研发模式，从而直接降低新药开发成本，节省研究时间，提高研发效率，最终使更多的患者获益[21, 22]。

3. 模型引导的免疫检查点抑制剂的研发

3.1 概述

MIDD 在 ICIs 新药研发各阶段中的主要应用，如图 1 所示，可简要概括为以下三个方面：

① 在药物研发的早期阶段：MIDD 能帮助研发人员确定新药的有效剂量，

优化后续的临床试验研究方案，为后续阶段临床试验的进一步开展提供指导。应用 MIDD 进行 ICI 早期研发的实例见表 1；

② 在药物研发的晚期阶段：研究人员采用 MIDD 方法评估新药的获益风险比及探究影响药物 PK/PD 的各种内在和外在因素，与实际临床研究相结合，综合分析并验证推荐给药方案的可行性，支持药品说明书的制定。应用 MIDD 进行 ICI 早期研发的实例见表 2；

③ 药物上市后阶段：MIDD 作为一种可靠的决策支持手段，可对大量的上市前和上市后的临床研究数据进行进一步的评估分析，为上市后的药物再评价及给药方案调整变更等提供依据，达到合理用药的目的[3, 23]。应用 MIDD 进行 ICI 早期研发的实例见表 3。

为了更好地阐明 MIDD 在 ICIs 研发流程中的价值，下面主要以帕博利珠单抗为范例，详细论述 MIDD 依据“学习-确认循环”在 ICIs 药物研发过程中的具体应用。

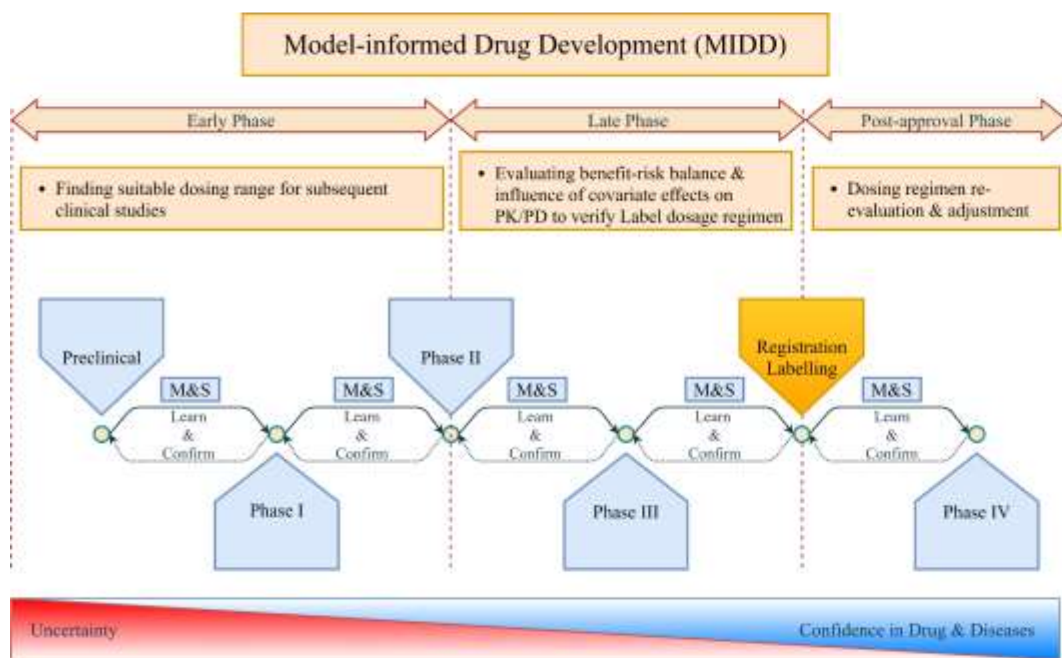


图 1　MIDD 在 ICIs 新药研发各阶段中的主要应用

表 1 药物研发早期阶段的应用：确定人体试验的有效剂量

ICIs	**MIDD 应用实例**
伊匹单抗	II 期临床试验结果表明：使用 10 mg/kg Q3W 剂量的患者中 95%能达 20 μg/mL 的目标谷浓度[24]，因此，10 mg/kg Q3W 作为推荐给药方案。
纳武利尤单抗	I 期临床试验结果表明：3 mg/kg Q2W 可显著降低患者的肿瘤进展率、获得更高的客观缓解率，且外周靶点占有率已达到饱和状态[25]，因此选择 3 mg/kg Q2W 作为推荐给药方案。
帕博丽珠单抗	① 小鼠转化 PK/PD 模型结果显示：2 mg/kg Q3W 时，帕博利珠单抗与受体的结合基本饱和，且肿瘤体积降低>30%的概率也已达最大[26]，支持 2 mg/kg Q3W 作为推荐给药方案。 ② I 期临床试验结果表明：给药剂量为 2 mg/kg Q3W 时，药物对靶点的结合率在 90%以上，且靶点结合率达到 95%的概率较低剂量方案显著上升至 90% [27]，因此 2 mg/kg Q3W 作为推荐给药方案。
阿维鲁单抗	I 期临床试验结果表明：10 mg/kg Q2W 时，药物的靶点占有率> 95%，且 PopPK 分析结果显示清除率与体重之间无显著关联[28]。
度伐利尤单抗	I/II 期临床试验结果显示：10 mg/kg Q2W 具有良好的临床安全性和有效性，可使大多数患者达到目标谷浓度 50 μg/mL，且药物与靶受体的结合基本饱和[29]。

表 2 药物研发晚期阶段的应用：确定并验证药物推荐给药方案的合理性

ICIs	MIDD 应用实例
伊匹单抗	对 II 期临床试验数据进行 PopPK 分析，结果显示：0.3~10 mg/kg 的剂量范围内药物呈线性药动学特征，且清除率随体重上升而增加，因此按体重给药是合理的给药方式[30]。
纳武利尤单抗	PopPK 分析结果表明：表观分布容积和清除率随着体重的上升而增加，而其他影响因素均无显著影响，无需调整剂量[31]。
帕博丽珠单抗	① PopPK 分析结果表明：除体重外，未见对 PK 具临床意义的其他影响因素，无需进行剂量调整[32]。 ② 肿瘤生长动力学模型的研究结果表明：提高暴露量并不能导致肿瘤缓解率的提升，2~10 mg/kg Q3W 的范围内均能产生最大临床效应[33]，支持 2 mg/kg Q3W 的给药方案。
阿特珠单抗	① PopPK 分析结果显示：在 1~20 mg/kg 的剂量范围内（包括说明书推荐剂量 1200 mg）呈线性药动学的特征，且未发现对药物 PK 产生显著影响的协变量[34]。 ② 儿童与成人患者的研究结果表明：尽管儿童的暴露量较成人患者少 20%，但儿童患者的谷浓度仍在目标浓度以上，且儿童与成人的安全性相似，支持儿童采用 15 mg/kg Q3W 的推荐方案[35]。
阿维鲁单抗	PopPK 模型分析结果显示：未发现对 PK 具临床意义的协变量，无需进行剂量调整[36]。
度伐利尤单抗	PopPK 模拟结果显示：实体瘤患者及血液肿瘤患者采用相同给药方案时，具有相似的暴露量；且免疫球蛋白 G 水平是影响多发性骨髓瘤患者暴露量的重要因素[37]。

表 3 药物上市后的应用：给药方案的再评估及调整

ICIs	MIDD 应用实例
纳武利尤单抗	基于前期的临床数据进行 PopPK 模型的构建与评估，分析给药方案变更的获益风险比，从 3 mg/kg Q2W 的给药方案变更为 240 mg Q2W，再至 480 mg Q4W，获得 FDA 的批准[38]。
帕博丽珠单抗	通过构建 PopPK 模型对不同剂量的暴露和清除率进行分析，支持从 2 mg/kg Q3W 的给药方案变更为 200 mg Q3W 的固定剂量方案[39, 40]，继而至 400 mg Q6W，获得 FDA 的批准[41]。
阿特珠单抗	PopPK 的建模和模拟结果表明：840 mg Q2W 和 1680 mg Q4W 的暴露量与说明书推荐剂量 1200 mg Q3W 相似，有效性与安全性方面也大体相同，为上述两个给药方案的获批提供了重要的决策依据[42]。
阿维鲁单抗	PopPK 的建模模拟分析结果显示：10 mg/kg Q2W 按体重给药和 800 mg Q2W 固定剂量的暴露量无明显差异，两者获益风险相似，支持从 10 mg/kg Q2W 的给药方案变更为 800 mg Q2W[43]。
度伐利尤单抗	针对固定剂量 1500 mg Q4W、750 mg Q2W 与 10 mg/kg Q2W 给药方案进行 PopPK 分析，发现三种给药方案具相似的暴露量，且无需依据患者的生理和疾病状态调整给药方案，为 1500 mg Q4W 及 750 mg Q2W 给药剂量取代按体重给药的方案提供了可靠依据[44, 45]。

3.2 帕博利珠单抗

帕博利珠单抗是一种高效、高选择性的 IgG_4-κ 人源性单克隆抗体，可与 PD-1 受体结合，从而阻碍 PD-1 与其自身配体的相互作用，解除 PD-1 通路介导的免疫应答抑制，从而抑制肿瘤免疫逃逸，恢复患者自身免疫系统的抗肿瘤作用[46]。FDA 于 2014 年 9 月 4 日通过快速审批通道，批准帕博利珠单抗用于伊匹单抗或 V-raf 鼠肉瘤病毒癌基因同源体 B （BRAF）抑制剂治疗后发生突变的晚期黑色素瘤患者。此后，帕博利珠单抗陆续获批用于治疗不能手术或转移性黑色素瘤、

转移性非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌等癌症[47]。

3.2.1 早期阶段

在帕博利珠单抗研发过程的初始阶段，确定其有效剂量并为后续阶段的临床试验找寻合适的给药剂量成为第一要务。

研究人员首先以临床前研究的小鼠实验数据为基础，构建帕博利珠单抗的小鼠 PK/PD 肿瘤生长抑制模型，预测帕博利珠单抗的血药浓度与小鼠肿瘤内的靶受体结合率之间的关系；然后将模型从小鼠外推至人体，预测帕博利珠单抗对人体肿瘤的抑制生长率[26]。研究结果显示：当小鼠帕博利珠单抗的血药浓度 >10 μg/ml 时，帕博利珠单抗与受体在肿瘤内的最高结合率约为 60%，且不随血药浓度的增加而上升。此外，对于多种不同的肿瘤生长模式而言，与基线值相比 2 mg/kg Q3W 以上的剂量能使肿瘤直径降低 40%以上；且在 2 mg/kg Q3W 时，肿瘤体积降低 >30%的概率已经到达平台，再增加剂量亦不能明显降低肿瘤体积。另外，缩短给药间隔为 Q2W 亦无法显著降低肿瘤体积，从而支持了 2 mg/kg Q3W 作为帕博利珠单抗的治疗方案。

为了在人体上进一步验证 2 mg/kg Q3W 是有效剂量，2011 年，首个在晚期实体瘤患者中评估帕博利珠单抗的安全性、药代动力学及药效动力学的 I 期临床研究（KEYNOTE-001）正式实施[46, 48]。

该研究是一项多中心、多队列、随机 I 期临床试验。其中首个队列试验（队列 A）确定了帕博利珠单抗的有效剂量。队列 A 试验分为两部分，第一部分（A & A-1 部分）17 位受试者纳入研究，采用了经典 3+3 剂量爬坡试验研究设计，其中 9 位受试者（A 部分）分别按 1 mg/kg、3 mg/kg 及 10 mg/kg 三个不同的剂量

方案给药。首剂给药后 28 天给予第二剂帕博利珠单抗，随后每 2 周给药一次；另外 7 名受试者（A-1 部分）则从首剂开始采取 10 mg/kg Q2W 的给药方案，通过体外血浆白细胞介素-2（Interleukin-2, IL-2）激发率作为帕博利珠单抗与肿瘤 PD-1 受体结合率的替代指标，评估不同剂量帕博利珠单抗对 PD-1 的受体占有效果。

第一部分试验结果显示：尽管 3 个剂量组均未见剂量限制性毒性的发生，无法确定最大耐受剂量（Maximum Tolerated Dose, MTD），但是确定了帕博利珠单抗对 IL-2 激发率产生 90%抑制效应时的血药浓度（IC_{90}）约为 10 μg/ml，即帕博利珠单抗 10 μg/ml 时与 PD-1 受体结合程度为 90%。单次给药后 21 天内，帕博利珠单抗剂量的增加（1~10 mg/kg）并不会导致 IL-2 激发率出现显著变化、改变靶点的结合率。同时，以上试验还表明：10 mg/kg Q2W 的给药方案是安全的。此外，血药浓度在 10 μg/ml 时，帕博利珠单抗与靶受体的结合基本饱和，且帕博利珠单抗对靶受体的抑制可持续 3 周。

为进一步分析帕博利珠单抗的 PK/PD 特征，确定后续阶段临床试验的有效剂量，第二部分的试验（A-2）沿用“学习-确认循环”模式。试验中选取 13 名受试者，进行剂量爬坡实验：3 周内从低剂量（0.005~0.06 mg/kg）上升至高剂量（2 mg/kg 或 10 mg/kg），随后以 2 mg/kg Q3W 或 10 mg/kg Q3W 的方案进行给药。A-2 部分所得的 PK/PD 数据与第一部分（A＆A-1 部分）的 PK/PD 数据相结合，构建最终 PK/PD 模型，通过比较各个 PK/PD 参数的预测准确性，分析帕博利珠单抗的 PK/PD 特征，以预测不同给药方案下的 PK/PD 行为。

A-2 部分的 PK 数据进一步表明：当给药剂量在 1 mg/kg Q3W 及 2 mg/kg Q3W 时，帕博利珠单抗的稳态谷浓度均大于 10 μg/ml。结合第一部分实验的结

果可知：1 mg/kg Q3W 及 2 mg/kg Q3W 对靶点的结合率均在 90%以上。

从构建的 PK/PD 模型可推断：当帕博利珠单抗的给药方案为 1 mg/kg Q3W 并达到稳态，靶点结合率达到 95%的概率在 50~60%之间；当给药方案为 2 mg/kg Q3W 并达到稳态时，靶点结合率达到 95%的概率可至 90%[27]。试验中帕博利珠单抗在体内的靶点结合率高达 90%~95%，而小鼠肿瘤内的受体结合率最高仅为 60%。两者存在明显差异，可能的原因包括：① I 期临床试验选用 IL-2 激发率作为靶点结合率替代指标，可能无法完全体现帕博丽珠单抗在肿瘤内的靶点结合情况；② 人类与小鼠之间存在种属差异。基于以上研究，研究人员进一步确定了 2 mg/kg Q3W 作为后续临床研究的给药方案。

图 2 简要概括了早期阶段研究确定 2 mg/kg Q3W 为帕博利珠单抗有效剂量的过程。

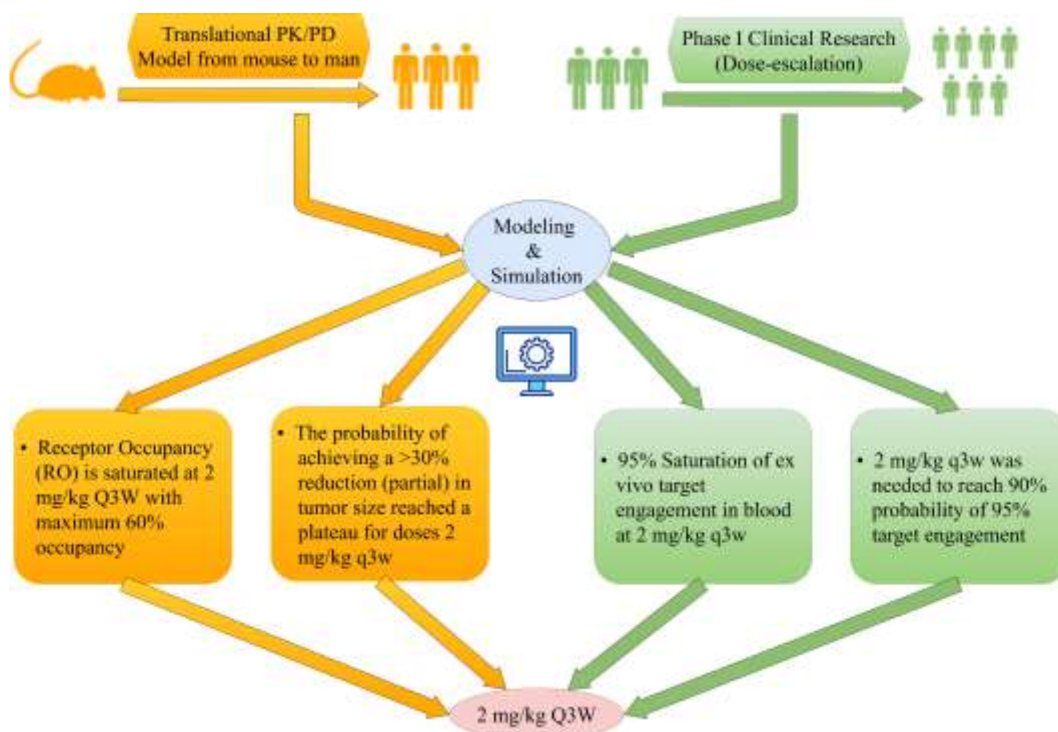


图 2 帕博利珠单抗有效剂量的确定

3.2.2 晚期阶段

晚期阶段临床研究中 MIDD 的应用重心是对筛选影响 PK/PD 的因素，以及临床疗效的再评估，进一步验证现有的给药方案。通过对可能影响帕博利珠单抗暴露的内在及外在因素进行筛选，系统评价帕博利珠单抗 PK/PD 的影响因素，验证给药方案的适用性，也为肝、肾功能受损等特殊人群的给药方案提供依据。

Ahamadi. M 等开展了一项针对帕博利珠单抗药动学影响因素的研究[32]，该研究涵盖了 KEYNOTE-001、KEYNOTE-002、KEYNOTE-006 三个临床试验，包括晚期黑色素瘤、NSCLC 及其他多种晚期实体瘤受试者。研究中采用 PopPK 分析方法，分析不同的协变量对帕博利珠单抗 PK 的影响，并采用 AUC 的几何均数比值（geometric mean ratio, GMR）评价各协变量的临床意义。当一个协变量能导致 AUC 的 GMR 下降至 1/2 或上升至 5 倍时，该协变量被视为能对帕博利珠单抗的药动学产生具有临床意义的影响。结果显示：除体重外，其他因素包括性别、年龄、肝肾功能、肿瘤种类及肿瘤负荷等均未对帕博利珠单抗的 PK 产生有临床意义的影响（图 3），无需根据上述因素进行剂量调整，进一步支持了 2 mg/kg Q3W 的给药方案。

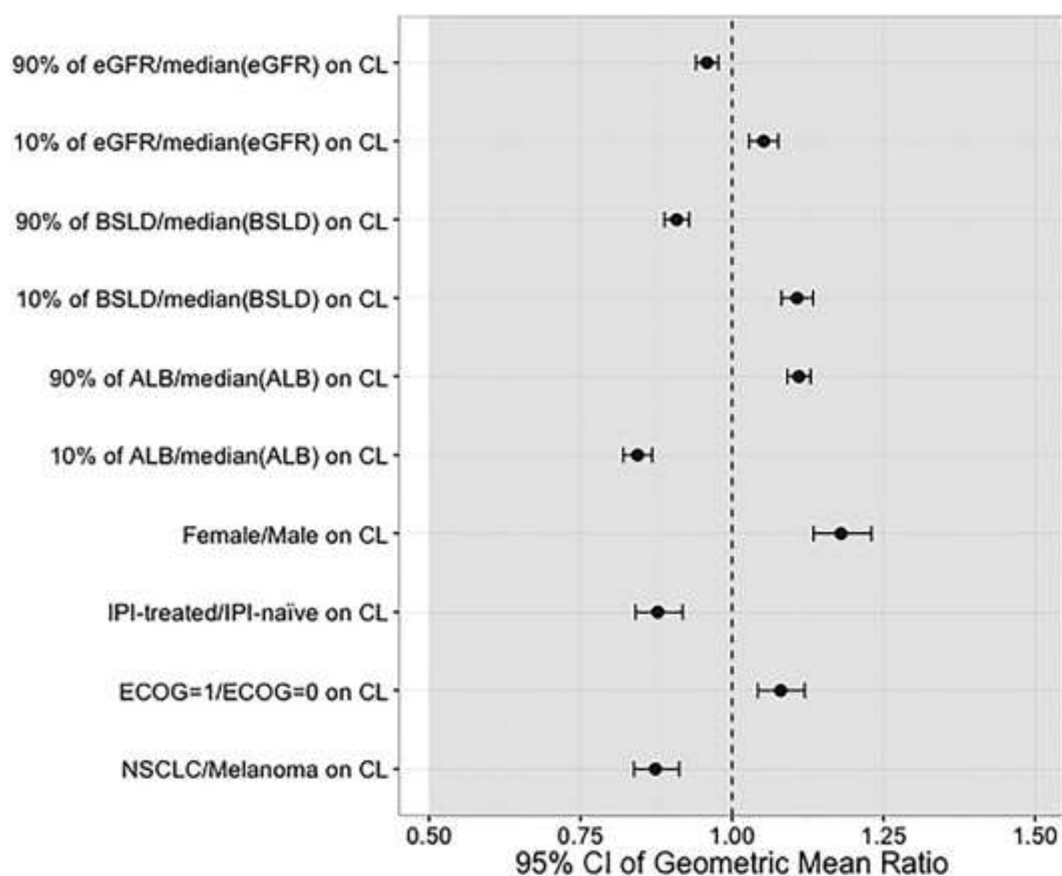


图 3 多个协变量均未能对帕博利珠单抗的 PK 产生有临床意义的影响[32]

（ALB：白蛋白；BSLD：肿瘤最长基线直径；CL：清除率；ECOG：美国东部肿瘤协作组评分；eGFR：肾小球滤过率；IPI：伊匹单抗；NSCLC：非小细胞肺癌）

在早期研究阶段，研究人员曾利用转化 PK/PD 肿瘤生长抑制模型，以预测帕博利珠单抗对人体肿瘤的抑制生长率。随着临床试验的开展，受试者的数量也在不断增加，为建立肿瘤生长动力学模型提供了便利。Chatterjee. M 等通过纳入 KEYNOTE-001、KEYNOTE-002、KEYNOTE-006 三个临床试验的受试者数据，应用 PopPK/PD 分析方法，构建肿瘤生长动力学模型，探索帕博利珠单抗的暴露与肿瘤体积大小之间的量效关系[33]。研究表明：提高帕博利珠单抗的暴露量并不能导致肿瘤缓解率的提升，在 2~10 mg/kg Q3W 的剂量范围内均能产生最大临床效应，进一步支持 2 mg/kg Q3W 作为临床的使用剂量。2014 年 9 月，帕博利珠单抗获得 FDA 的批准，用于经一线治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治

疗，推荐给药方案为 2 mg/kg Q3W [48, 49]。

3.2.3 上市后阶段

由于不同患者之间的药代动力学行为可有差异，大部分抗肿瘤药物剂量方案的制定都是以体重为基础。但是，由于单抗类药物的体内分布与清除受体重的影响较小[50-52]，且 ICIs 通常拥有较宽的治疗窗[53]，即使从按体重给药变为固定剂量给药，临床疗效亦不会明显降低。然而，固定剂量与按体重给药相比，能够有效减少药物的浪费、提高用药的便利性[54]。因此，固定剂量给药对于 ICIs 而言是一个更优的给药方案选项。

Freshwater. T 等开展了一项帕博利珠单抗给药方案再评估的研究[39]。研究首先基于 Ahamadi. M 等人根据 KEYNOTE-001、KEYNOTE-002、KEYNOTE-006 共计 1622 例受试者的数据，开展了 PopPK 分析[32]。研究中异速增长模型描述体重（Weight, WT）与清除率（Clearance, CL）和分布体积（volume of distribution, Vc）的关系，表明了按体重给药与固定剂量给药相比并无明显的优势。

研究者再将 KEYNOTE-10、KEYNOTE-055、KEYNOTE-024、KEYNOTE-164、KEYNOTE-045 和 KEYNOTE-052 等临床实验的数据纳入分析，并对模型进行再评价。随后利用构建的 PopPK 模型，以 0~6 周给药的稳态 AUC（$AUC_{ss, 0\text{-}6weeks}$）作为评估参数，对不同给药方案下的药物暴露进行预测评估。结果表明：体重为基础（2 mg/kg Q3W）的治疗方案中，体重较小的患者与体重较大的患者相比，暴露量往往较低，而固定剂量（200 mg Q3W）则相反。而对于这两种方案而言，低体重患者的个体暴露范围与高体重患者基本重叠，两种给药方案的 PK

变异性非常相似。以受试者体重中位数为 77kg 计算，尽管 154 mg Q3W 的固定剂量与 2 mg/kg Q3W 给药方案的预测 AUC 暴露相同，但为确保个体患者暴露与原方案相似，尤其是体重较高的患者，故上调剂量并取整，选择了 200 mg Q3W 为推荐给药方案。

进一步研究发现：以上两种方案的药时曲线基本相似，PK 参数的分布也十分接近，在不同肿瘤类别之间的 AUC 和清除率亦无显著差异。此外，以黑色素瘤患者的治疗为例，若以 2 mg/kg Q3W 的方案给药，6.2 个月的平均疗程期间需要使用 8 剂帕博利珠单抗。由于帕博利珠单抗的药品规格仅为 50 mg 和 100 mg 两种，每位患者单次给药将造成至少 27 mg 的浪费，整个疗程将有 216 mg 的药物耗损，但以固定剂量给药则不会造成损失。综合以上因素分析，200 mg Q3W 与 2 mg/kg Q3W 两种剂量方案下获益风险相似。2018 年 2 月，FDA 最终批准帕博利珠单抗用法用量变更为固定剂量 200 mg Q3W[40]。

Lala. M 等研究者采用 PopPK 分析方法，进一步对 400 mg Q6W、200 mg Q3W 和 2 mg/kg Q3W 三种剂量方案的有效性和安全性进行了风险获益评价[41]。该研究基于 5 项不同肿瘤类别共计 2993 名受试者的临床试验数据，模拟并比较了三种给药方案的平均稳态血药浓度、稳态峰浓度和稳态谷浓度（图 4）。三种方案的平均稳态血药浓度相近，400 mg Q6W 的稳态谷浓度略低于其他两种方案，但与另两种方案的 95%置信区间相交叠，无显著差异。此外，尽管 400 mg Q6W 的稳态峰浓度显著高于其他两种方案，但远低于 10 mg/kg Q2W 方案，无显著安全风险。上述结果表明：400 mg Q6W 与另外 2 种剂量方案之间存在相似的获益风险比，而延长给药间隔减少患者前来医疗机构的次数，节省患者时间，降低医疗费用，可为患者用药进一步提供便利。

与 200 mg Q3W 给药方案变更相似，基于以上建模模拟研究的结果，在未开展 400 mg Q6W 临床研究下，2020 年 4 月，FDA 对该剂量的有效性和安全性进行评估后作出决策，批准帕博利珠单抗使用新的 400 mg Q6W 固定剂量[55]。

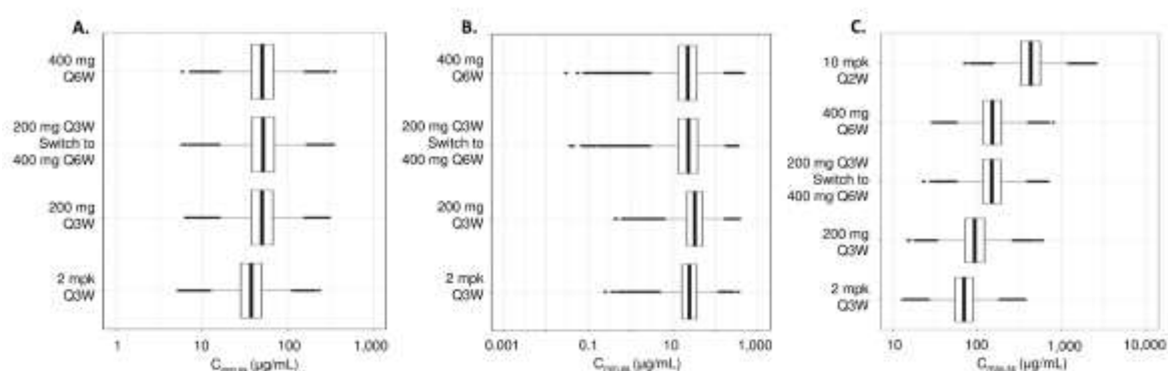


图 4 基于 PopPK 模型模拟的三种不同剂量方案平均稳态血药浓度、稳态峰浓度和稳态谷浓度之间的比较

[A. 平均血药浓度（$C_{avg,ss}$）：2 mg/kg Q3W ≈ 200 mg Q3W ≈ 400 mg Q6W；B. 稳态谷浓度（$C_{min,ss}$）：2 mg/kg Q3W ≈ 200 mg Q3W ≈ 400 mg Q6W；C. 稳态峰浓度（$C_{max,ss}$）：2 mg/kg Q3W < 200 mg Q3W < 400 mg Q6W < 10 mg/kg Q2W]

4. 结语与展望

鉴于新药研发中复杂的开发流程和高昂的成本，MIDD 可以加速新药研发的进程，优化临床试验设计方案，显著缩短研究的时间，并提高试验成功率，最终使药物研发单位和患者均能受益。本文以帕博利珠单抗为例，回顾了 ICIs 的研发过程，从研发早期为后续临床试验确定有效剂量，至晚期阶段评估临床疗效以验证现有给药方案的可行性，再至上市后的药物的给药方案的再评估及变更，MIDD 的应用作为可靠的决策依据，贯穿了抗肿瘤新药研发过程的各个阶段。未来，随着定量药理技术和方法的不断发展，MIDD 必定在抗肿瘤新药研发中发挥

更大的作用。

作者贡献

郑冠濠负责文章选题、文献查阅及文章的撰写工作；王琛瑀负责文章的修改及校对工作；焦正负责文章选题、整体写作的指导、文章的修改及校对工作。

利益冲突

本文所有作者在此声明：此文章研究内容无任何利益冲突。

参考文献

[1] Li B, Chan HL, Chen P. Immune Checkpoint Inhibitors: Basics and Challenges [J]. Curr Med Chem, 2019, 26(17): 3009-25.
[2] Jardim DL, Gagliato DDM, Giles FJ, et al. Analysis of Drug Development Paradigms for Immune Checkpoint Inhibitors [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(8): 1785-94.
[3] Marshall SF, Burghaus R, Cosson V, et al. Good Practices in Model-Informed Drug Discovery and Development: Practice, Application, and Documentation [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2016, 5(3): 93-122.
[4] Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, et al. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(3): 738.
[5] Akinleye A, Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 92.
[6] Madden K, Kasler MK. Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer and Melanoma [J]. Semin Oncol Nurs, 2019, 35(5): 150932.
[7] Seront E, Catala G, Dermine A, et al. Immune checkpoint inhibitors as a real hope in advanced urothelial carcinoma [J]. Future Sci OA, 2018, 4(10): FSO341.
[8] Watson GA, Doi J, Hansen AR, et al. Novel strategies in immune checkpoint inhibitor drug development: How far are we from the paradigm shift? [J]. Br J Clin Pharmacol, 2020, 86(9): 1753-68.
[9] Gill J, Cetnar JP, Prasad V. A Timeline of Immune Checkpoint Inhibitor Aporovals in Small Cell Lung Cancer [J]. Trends Cancer, 2020, 6(9): 736-8.
[10] Ochoa De Olza M, Oliva M, Hierro C, et al. Early-drug development in the era of immuno-oncology: are we ready to face the challenges? [J]. Ann Oncol, 2018, 29(8): 1727-40.
[11] Marshall S, Madabushi R, Manolis E, et al. Model-Informed Drug Discovery and Development:

Current Industry Good Practice and Regulatory Expectations and Future Perspectives [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2019, 8(2): 87-96.

[12] Dunyak J, Mitchell P, Hamren B, et al. Integrating dose estimation into a decision-making framework for model-based drug development [J]. Pharm Stat, 2018, 17(2): 155-68.

[13] Clancy CE, An G, Cannon WR, et al. Multiscale Modeling in the Clinic: Drug Design and Development [J]. Ann Biomed Eng, 2016, 44(9): 2591-610.

[14] Bellanti F, Della Pasqua O. Modelling and simulation as research tools in paediatric drug development [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2011, 67(1): 75-86.

[15] Aarons L, Karlsson MO, Mentre F, et al. Role of modelling and simulation in Phase I drug development [J]. Eur J Pharm Sci, 2001, 13(2): 115-22.

[16] Barrett JS, Fossler MJ, Cadieu KD, et al. Pharmacometrics: A multidisciplinary field to facilitate critical thinking in drug development and translational research settings [J]. J Clin Pharmacol, 2008, 48(5): 632-49.

[17] Sheiner LB. COMPUTER-AIDED LONG-TERM ANTICOAGULATION THERAPY [J]. Comput Biomed Res, 1969, 2(6): 507-18.

[18] Jelliffe RW, Buell J, Kalaba R, et al. A computer program for digitalis dosage regimens [J]. Math Biosci, 1970, 9: 179-93.

[19] Sheiner LB. Learning versus confirming in clinical drug development [J]. Clin Pharmacol Ther, 1997, 61(3): 275-91.

[20] (CDE), Center for Drug Evaluation, NMPA. Notice of Requesting Public Comment on ''Principle Guidelines for Model-informed Drug Development (Consultation Paper)'' [EB/OL] (2020-08-03) [2020-10-07] http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=2bd8ee6adf9e111f.

[21] Liu DY, Li L, Li LJ, et al. The value and general consideration of pharmacometric study in new drug development [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther (中国临床药理学与治疗学), 2018, 23(9): 961-73.

[22] Li J, Yang JB, Wang YZ. Applications of model-informed drug development (MIDD) on new drug research and development [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther (中国临床药理学与治疗学), 2020, 25(1): 1-8.

[23] De Greef R, Elassaiss-Schaap J, Chatterjee M, et al. Pembrolizumab: Role of Modeling and Simulation in Bringing a Novel Immunotherapy to Patients With Melanoma [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2017, 6(1): 5-7.

[24] Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2): 155-64.

[25] Agrawal S, Feng Y, Roy A, et al. Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy [J]. J Immunother Cancer, 2016, 4(1): 72.

[26] Lindauer A, Valiathan CR, Mehta K, et al. Translational Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Tumor Growth Inhibition Supports Dose-Range Selection of the Anti-PD-1 Antibody Pembrolizumab [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2017, 6(1): 11-20.

[27] Elassaiss-Schaap J, Rossenu S, Lindauer A, et al. Using Model-Based "Learn and Confirm" to Reveal the Pharmacokinetics-Pharmacodynamics Relationship of Pembrolizumab in the KEYNOTE-001 Trial [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2017, 6(1): 21-8.

[28] Heery CR, Coyne GHOS, Marte JL, et al. Pharmacokinetic profile and receptor occupancy of

avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 monoclonal antibody, in a phase I, open-label, dose escalation trial in patients with advanced solid tumors [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(15): 3055.

[29] Jin C, Zheng Y, Jin X, et al. Exposure-efficacy and safety analysis of durvalumab in patients with urothelial carcinoma (UC) and other solid tumors [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(15): 2568.

[30] Feng Y, Masson E, Dai D, et al. Model-based clinical pharmacology profiling of ipilimumab in patients with advanced melanoma [J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 78(1): 106-17.

[31] Bajaj G, Wang X, Agrawal S, et al. Model-Based Population Pharmacokinetic Analysis of Nivolumab in Patients With Solid Tumors [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2017, 6(1): 58-66.

[32] Ahamadi M, Freshwater T, Prohn M, et al. Model-Based Characterization of the Pharmacokinetics of Pembrolizumab: A Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced Solid Tumors [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2017, 6(1): 49-57.

[33] Chatterjee MS, Elassaiss-Schaap J, Lindauer A, et al. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Tumor Size Dynamics in Pembrolizumab-Treated Advanced Melanoma [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2017, 6(1): 29-39.

[34] Stroh M, Winter H, Marchand M, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Atezolizumab in Metastatic Urothelial Carcinoma [J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(2): 305-12.

[35] Shemesh CS, Chanu P, Jamsen K, et al. Population pharmacokinetics, exposure-safety, and immunogenicity of atezolizumab in pediatric and young adult patients with cancer [J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 314.

[36] Wilkins J, Brockhaus B, Wang S, et al. Population pharmacokinetic analysis of avelumab in different cancer types [J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2017, 44(1): 1-143.

[37] Ogasawara K, Newhall K, Maxwell SE, et al. Population Pharmacokinetics of an Anti-PD-L1 Antibody, Durvalumab in Patients with Hematologic Malignancies [J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59(2): 217-27.

[38] Li J, Yan F, Yang JB, et al. Application of model-informed drug development approach in dose opti-mization: Insights from the modification of nivolumab dosage regimen [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther (中国临床药理学与治疗学), 2020, 25(4): 408-12.

[39] Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications [J]. J Immunother Cancer, 2017, 5(1): 43.

[40] Hall E, Zhang J, Kim EJ, et al. Economics of alternative dosing strategies for pembrolizumab and nivolumab at a single academic cancer center [J]. Cancer Med, 2020, 9(6): 2106-12.

[41] Lala M, Li TR, De Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation [J]. Eur J Cancer, 2020, 131: 68-75.

[42] Morrissey KM, Marchand M, Patel H, et al. Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 84(6): 1257-67.

[43] Novakovic AM, Wilkins JJ, Dai H, et al. Changing Body Weight-Based Dosing to a Flat Dose for Avelumab in Metastatic Merkel Cell and Advanced Urothelial Carcinoma [J]. Clin Pharmacol Ther, 2020, 107(3): 588-96.

[44] Baverel PG, Dubois VFS, Jin CY, et al. Population Pharmacokinetics of Durvalumab in Cancer Patients and Association With Longitudinal Biomarkers of Disease Status [J]. Clin Pharmacol Ther, 2018, 103(4): 631-42.

[45] Baverel P, Dubois V, Jin C, et al. Population pharmacokinetics of durvalumab and fixed dosing regimens in patients with advanced solid tumors [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(15): 2566.
[46] Patnaik A, Kang SP, Rasco D, et al. Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(19): 4286-93.
[47] U.S. Food & Drug Administration (FDA). Label of KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection [EB/OL] (2020-06-17) [2020-10-07] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514s071s090lbl.pdf.
[48] Kang SP, Gergich K, Lubiniecki GM, et al. Pembrolizumab KEYNOTE-001: an adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic [J]. Ann Oncol, 2017, 28(6): 1388-98.
[49] Thu Oanh D, Ogunniyi A, Barbee MS, et al. Pembrolizumab for the treatment of PD-L1 positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2016, 16(1): 13-20.
[50] Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, et al. Clinical Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies [J]. Clin Pharmacokinet, 2010, 49(8): 493-507.
[51] Mould DR, Green B. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Monoclonal Antibodies Concepts and Lessons for Drug Development [J]. BioDrugs, 2010, 24(1): 23-39.
[52] Garg A, Balthasar JP. Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model to predict IgG tissue kinetics in wild-type and FcRn-knockout mice [J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2007, 34(5): 687-709.
[53] Renner A, Burotto M, Rojas C. Immune Checkpoint Inhibitor Dosing: Can We Go Lower Without Compromising Clinical Efficacy? [J]. J Glob Oncol, 2019, 5: 1-5.
[54] Hendrikx JJMA, Haanen JBaG, Voest EE, et al. Fixed Dosing of Monoclonal Antibodies in Oncology [J]. Oncologist, 2017, 22(10): 1212-21.
[55] U.S. Food & Drug Administration (FDA). FDA approves new dosing regimen for pembrolizumab [EB/OL] (2020-04-29) [2020-10-07] https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-new-dosing-regimen-pembrolizumab.

图文摘要



本文阐述了模型引导的药物研发在免疫检查点抑制剂研发过程中的具体应用，为其他免疫检查点抑制剂新药的研发提供参考。

The application of model-informed drug development for research process of immune checkpoint inhibitors was elaborated to provides reference for investigating other novel immune checkpoint inhibitors.